

2. Данные процедуры оказались эффективными, но они имеют временный эффект; наиболее долговременный и стойкий эффект оказывает мезотерапия гиалуроновой кислотой;

3. Повторных случаев обращения в период с февраля по март не выявлено.

Рекомендации:

- избегать излишнего ультрафиолетового облучения;
- использовать средства для увлажнения кожных покровов;
- отказаться от курения;
- отказаться от употребления алкогольных напитков, обезвоживающих организм и приводящих к стрессовому состоянию во всех системах организма;
- соблюдать принципы рационального питания;
- избегать стрессовых ситуаций.

Литература

1. С.Л.Кузнецов, Н.Н. Мушкambarов. Гистология, цитология и эмбриология. Учебник для студентов медицинских вузов/МИА-2007.
2. Что такое коллаген и его важность для кожи [Электронный ресурс] URL: <http://bellaestetica.ru/preparaty/kollagen.html>
3. Коллаген [Электронный ресурс] URL: <http://naturalmask.ru/kollagen.html>
4. Ультразвуковая чистка лица [Электронный ресурс] URL: http://www.dermatolog4you.ru/catalog/kosmetologija/metod/ultrazvukovaja_chistka_lica.html

References

1. S.L.Kuznecov, N.N. Mushkambarov. Gistologija, citologija i jembriologija. Uchebnik dlja studentov medicinskih vuzov/MIA-2007.
2. Chto takoe kollagen i ego vazhnost' dlja kozhi [Jelektronnyj resurs] URL: <http://bellaestetica.ru/preparaty/kollagen.html>
3. Kollagen [Jelektronnyj resurs] URL: <http://naturalmask.ru/kollagen.html>
4. Ul'trazvukovaja chistka lica [Jelektronnyj resurs] URL: http://www.dermatolog4you.ru/catalog/kosmetologija/metod/ultrazvukovaja_chistka_lica.html

Разумов В. В.¹, Бондарев О.И.², Задорожная М.П.³

¹Доктор медицинских наук, ²Кандидат медицинских наук, ³Кандидат медицинских наук, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей

ОТСУТСТВУЕТ ЛИ В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ СЕРДЦА ПРОЛИФЕРАЦИЯ КАРДИОМИОЦИТОВ? (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

Аннотация

В статье обсуждается методологическая проблема неполноты представлений по патоморфологическим механизмам феномена ремоделирования сердца, из которых исключена пролиферация кардиомиоцитов, и приводятся данные литературы о пролиферативном потенциале кардиомиоцитов у человека. Трудность изучения процесса пролиферации кардиомиоцитов в клинических условиях в сочетании с методической доступностью изучения обмена внеклеточного матрикса в сердце приводят к гипертрофированным представлениям о решающей роли структурных изменений внеклеточного матрикса в развитии ремоделирования сердца, побуждающих к всестороннему изучению кардиогенеза в условиях патологии.

Ключевые слова: ремоделирование сердца; пролиферация кардиомиоцитов.

Razumov V.V.¹, Bondarev O.I.², Zadorozhnaya M.P.³

¹MD, ²MD, ³MD, Novokuznetsk State Institute of Physicians Advanced Training.

IS THERE ANY REMODELING IN HEART PROLIFERATION OF CARDIOMYOCYTES? (THE ANALYTICAL REVIEW AND OWN OBSERVATIONS)

Abstract.

In article the methodological problem of incompleteness of representations on pathomorphological mechanisms of a phenomenon of remodeling of heart from which proliferation of cardiac myocytes is excluded is discussed, and these literatures on the proliferative potential of cardiac myocytes at the person are given. Difficulty of studying of process of proliferation of cardiac myocytes in clinical conditions in combination with methodical availability of study remodeling of the extracellular matrix lead to exaggerated view of the crucial role of remodeling of the extracellular matrix in the development of cardiac remodeling, prompting a comprehensive study cardiogenesis in pathological conditions.

Keywords: remodeling of heart; proliferation of cardiac myocytes.

Представления о гипертрофии миокарде левого желудочка (ГМЛЖ) как независимом факторе риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонической болезни (ГБ), гипертрофической кардиомиопатии и других первичных заболеваниях сердца невольно девальвируются постоянными изменениями в сторону уменьшения значений критериев гипертрофии миокарда ЛЖ (ГМЛЖ), которые (изменения) свидетельствуют о ненадежности официальных критериев нормальных массаметрических характеристик миокарда у лиц контрольных групп, а тем более - у больных ГБ ещё до начала заболевания, что затрудняет выбор групп сравнения при научных исследованиях и требует коррекции выводов прежних публикаций относительно ГМЛЖ. Не случайно в последнее время в проявлении ремоделирования сердца включено понятие непропорционально высокой массы миокарда ЛЖ (НВММЛЖ), введенное в медицину ещё в начале 90-ых годов минувшего столетия [33-35].

Тем не менее, современный подход к изучению процесса ремоделирования сердца, проявлением которого является ГМЛЖ, зиждется на остающихся неизменными положениях о сущности этого феномена со времени появления этого понятия. Но проявления феномена ремоделирования сердца оказываются в сфере изучения также фундаментальных наук и его результаты с большим опозданием проникают в медицину.

Последовательность событий кардиоваскулярного морфогенеза в последние годы увязывается с фундаментальными исследованиями феноменов самовосстановления сердца [1, 16, 17, 19, 25, 38] и эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) [4, 26, 36, 41], с далеко неоднозначным отношением к этим феноменам: от оптимистического - "На пути к пониманию многого... и достижению ещё большего" [14], до сдержанного - "Эпителиально-мезенхимальная трансформация как биомаркер почечного фиброза: готовы ли мы применить теоретические знания на практике?" [5]. В нижеследующем сообщении речь пойдет о самообновлении сердца при его ремоделировании.

Перед обсуждением этого аспекта ремоделирования сердца предварительно надо обратить внимание на неточность выражений "ремоделирование миокарда <левого желудочка>" или "ремоделирование внеклеточного матрикса", очень широко распространенных в отечественной и зарубежной литературе, в противоположность значительно реже употребляемых понятий

"ремоделирование сердца" или "ремоделирование левого желудочка". Понятия "ремоделирование сердца" предполагает органический уровень описываемого феномена, то есть сердце, поскольку при нём происходят изменения не только в структурах, но и форме, объёме и геометрии.

Определение ремоделирования сердца по соглашению на международном форуме по ремоделированию сердца от 2000 года [31], включающее кардиосклероз, гипертрофию миокарда левого желудочка, гибель части кардиомиоцитов и изменения геометрии полостей сердца, с самого начала нельзя было признать всеобъемлющим из-за игнорирования процесса пролиферации в миокарде, предполагающейся только в форме гипертрофии его внутриклеточных структур. Эта осторожность диктовалась, скорее всего, точкой зрения на кардиомиоциты (КМЦ) взрослого человека как на терминально дифференцированные клетки с крайне низкой способностью к митотическому делению и способных лишь к увеличению размеров и количества внутриклеточных структур (внутриклеточная гипертрофия и регенерация), сопровождающихся увеличением поперечных, но не продольных, размеров КМЦ.

В медицинском сознании эта точка зрения господствует до сих пор, и среди звеньев механизма ремоделирования пролиферация КМЦ не значится ни в одной клинической публикации по ремоделированию сердца. Нечесова Т.А. и соавт., к примеру, полагают [18], что КМЦ, остановившиеся в G₀-фазе клеточного цикла, способны ответить только гипертрофией миокарда, а при экспериментальных попытках провести их через митотический цикл, они останавливаются в фазе G₂/M, за которым следует их апоптоз.

Теперь же всё больше склоняются к точке зрения, что миокарду присущ пролиферативный потенциал [1, 16, 17, 19, 25, 38]. Kajstura J. и соавт. в экспериментальных исследованиях методом конфокальной микроскопии обнаружили до $81,2 \times 10^3$ КМЦ с митозами в здоровом миокарде левого желудочка (ЛЖ) человека и $760-883 \times 10^3$ КМЦ с митозами при ишемической или идиопатической дилатационной кардиомиопатии [38].

При патологии миокарда происходит повышение полиплоидии КМЦ, считающейся разновидностью пролиферации, при которой митотический цикл осуществляется не до конца. В онтогенезе у человека препятствием для завершения митозов в КМЦ являются продольно и плотно расположенные миофибриллы, мешающие реорганизации цитоскелета. У человека в 7-14-летнем возрасте пролиферативный рост миокарда заменяется гипертрофическим, что приводит к свойственной КМЦ физиологической полиплоидии, и этот возраст считается критическим периодом в развитии сердца в постнатальном онтогенезе. "Имеются данные об участии полиплоидизации в регуляции основных жизненных процессов клетки, включая энергетический обмен, дифференцировку, репарацию, транскрипцию, поддержание цитоскелета и даже внеклеточного матрикса" [1].

Избыточная полиплоидизация КМЦ как разновидность пролиферации является одним из хорошо установленных маркером их ответа на стресс, что известно с последней четверти минувшего века вначале в биологии [3, 19], а в последующем - и в клинических условиях: при ГБ, ИБС и первичных заболеваниях сердца [6, 8, 9, 13, 25, 29]. Однако полиплоидизация отражается на состоянии цитоплазмы, приводя к сужению и удлинению клетки.

В конце минувших 80-ых годов было установлено, что недоמוгания, перенесенные детьми в возрасте, критическом для формирования физиологической полиплоидии КМЦ, способствуют развитию у них в зрелом возрасте ИБС, ЭГ, инфаркта миокарда. Эта взаимосвязь, названная Д. Беркером и соавт. "онтогенетическим программированием" [27], привлекает к себе сейчас большое внимание. Экспериментальными исследованиями с соблюдением эквивалентности возрастных периодов крысы и человека была показана избыточная полиплоидия КМЦ, их сужение и удлинение в случаях стрессового воздействия на крыс именно в критический период развития у них сердца в постнатальном онтогенезе [1].

Исследования пролиферативной активности миокарда, стимулированные в последние десятилетия развитием клеточных технологий по заместительной терапии утраченных клеток перенхиматозных органов, в том числе и сердца, привели к выявлению в нём существования одноядерных "малых" КМЦ как основной популяции, образующих в миокарде предсуществующий репликативный пул незрелых, то есть нетерминально дифференцированных клеточных форм, деление которых в экстремальных условиях способствует восстановлению общей численности КМЦ в сердце [12, 15]. Авторы на основании своих данных и результатов других исследователей [28, 30] приходят к выводу, что одноядерные КМЦ сохраняют способность вступать в клеточный цикл, с завершением кардио- и цитогенезом как способом поддержания (репликации) пула одноядерных КМЦ. Образующиеся же в результате завершённого кариокинеза без полноценного цитокенеза двуядерные КМЦ являются не только значимыми структурно-функциональными элементами миокарда, но и главным компенсаторно-приспособительным резервом миокарда.

По данным этих работ другими признаками повышения пролиферативного потенциала КМЦ являются увеличение манифестации ядерных маркеров пролиферации (Ki-67, PCNA - ядерного антигена пролиферирующей клетки), а также незавершенных митозов КМЦ или появление многоядерных КМЦ при завершённом кариокинезе с незавершённым цитокенезом.

Наконец, в проблеме пролиферации КМЦ неотвергнутой остаётся возможность регенерации миокарда из резидентных стволовых клеток или из циркулирующих стволовых и прогениторных клеток, привлекаемых в него активированными в зоне поражения миокарда клетками воспаления или другими пульсарамми [40]. Несмотря на сдержанное или даже негативное отношение к возможности заместительного кардиомиогенеза путем дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток в КМЦ [22, 24, 37, 42] следует учитывать непродолжительность изучения проблемы клеточной кардиомиопластики, начавшегося после экспериментальных работ S. Makino (1999 г.) [39] о превращении мезенхимальных стволовых клеток в кардиомиоциты.

Пролиферация КМЦ, известная уже давно, не была включена в перечень морфологических изменений при ремоделировании сердца потому, вероятно, что определение степени полиплоидии КМЦ, доли резидентных интракардиальных прогениторных СК в миокарде или терминально недифференцированных КМЦ недоступно практической медицине. А клинические практические рекомендации (Clinical practice guidelines; CPGs), как отечественные, так и зарубежные, в том числе и по ремоделированию сердца, опираются на доказанные факты как руководства к действию именно для практической медицины. Мы не нашли ни одной клинической публикации по ремоделированию сердца, уклонившейся в его трактовке от общепринятой согласно практическим рекомендациям по ремоделированию сердца [31] и включавшей бы в определение ремоделирования сердца пролиферацию КМЦ, хотя пролиферация фибробластов упоминается довольно часто. В выводах этих публикаций нет даже упоминаний о возможности пролиферации КМЦ. Это указывает на ориентацию научных исследований по ремоделированию сердца установками Клинических Практических Рекомендаций, хотя и являющихся производными доказательной медицины, но, тем не менее, к научному анализу и поиску, к проблемам патогенеза не имеющих никакого отношения.

В клинике существующими методами прижизненного изучения морфологического статуса миокарда у пациентов с АГ определить степень полиплоидии КМЦ, кроме биопсии, невозможно, а тем более - долю терминально недифференцированных КМЦ или резидентных стволовых клеток в развитии ГМЛДЖ. Однако существование разных типов ремоделирования сердца, относительная разобщенность морфологической его реструктуризации от величин АД при ГБ в известной степени могут быть обусловлены недоступной обнаружению избыточной полиплоидией КМЦ у контингентов как контрольных, так и больных групп, возможно влияющей и на массметрические характеристики миокарда ещё до его заболевания.

Недоступность изучения пролиферативного процесса КМЦ объясняет акцент в изучении взаимодействия мышечной и соединительной тканей, являющегося в конечном счёте движущей силой ремоделирования сердца, на последней, да и то фрагментарно - на внеклеточной её структуре, то есть внеклеточном матриксе. В настоящее время локомотивом в развитии ремоделирования миокарда считается кардиосклероз [2, 7, 10, 11, 21, 23, 32]. Причастность фиброза несомненна, конечно, к развитию в миокарде нефизиологического микроокружения для клеток, нарушению процессов сократимости, упругости и

расслабления миоцитов, ухудшению растяжимости миокарда с возникновением его диастолической дисфункции, дилатации полостей сердца, нарушению кровообращения в гипертрофированном миокарде как возможной причины гибели КМЦ. Однако какими бы методами не изучались проявления ремоделирования сердца, ни одним из них нельзя исключить участие миокардиальной ткани как такой в этом процессе. Представления о ремоделировании сердца как прерогативе "ремоделирования матрикса" обусловлены, помимо методической доступности изучения внеклеточного матрикса, игнорирование принадлежности всех структур, участвующих в процессе ремоделирования, к некой функциональной системе, в рамках которой соединительная ткань, сама считающаяся по В.В. Серову функциональной системой [20], находится на положении подсистемы.

В собственном наблюдении у больных ГБ I, II и III ст. (n=15, 22 и 14 соответственно), не переносивших в прошлом и на период обследования инфаркта миокарда, и имевших в среднем значение фракции выброса ЛЖ в $66,5 \pm 1,0\%$, мы оценили по результатам эхокардиографического исследования и уровню регуляторных пептидов (ангиотензин II, эндотелин 1, металлопротеиназа-3, основной фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста, сосудистый эндотелиальный фактор роста) степень участия последних, а также ГМЛЖ и непропорционально высокой массы миокарда ЛЖ (НВММЛЖ) в развитии интегрального систолического и диастолического индексов ремоделирования (ИСИР, ИДИР), индекса сферичности диастолического (ИСФд) и миокардиального (меридионального) стресса диастолического (МСд). Степень участия определялась дискриминантным анализом по величине коэффициента распределения (КР; предсказательности; предикторности) каждой из перечисленных интегральных характеристик ремоделирования сердца, представленной нормальной и патологической группами по критериям, полученным при обследовании группы сравнения (n=13): $<95/\geq 95$; $\leq 350/>350$; $\leq 950/>950$ и $\leq 0.69/>0.69$ соответственно. Достоверным считали значение КР в $\geq 75\%$.

Регуляторные пептиды по отдельности и вместе обладали предикторностью нормальных и патологических групп интегральных характеристик ремоделирования сердца не выше 70%. Совокупность обоих массметрических показателей миокарда обладала предсказательностью нормальных и патологических групп ИСИР, ИДИР МСд и ИСФд в 78,4%, 68,6%, 78,4% и 88,2% соответственно. При присоединении всех регуляторных пептидов КР достиг значений в 84,0%, 78,0%, 78,4% и 82,0% соответственно. Таким образом, значимой оказалась причастность регуляторных пептидов к развитию ИСИР и ИДИР. Предсказательность развития ГМЛЖ и НВММЛЖ регуляторными пептидами также оказалась недостоверной. Полученные данные свидетельствуют отнюдь не о доминантной роли регуляторных пептидов в процессе ремоделирования сердца у больных с артериальной гипертензией без признаков застойной сердечной недостаточности.

Данные литературы по пролиферативной способности КМЦ и проведенный анализ показывает, что представления о доминирующей роли в ремоделировании сердца процессов склероза является гипертрофированными, необоснованно отодвигающими на задний план роль самих КМЦ в процессе перестройки сердца, что побуждает к всестороннему изучению кардиогенеза в условиях патологии.

Литература

1. Анацкая О.В., Сидоренко Н.В., Матвеев И.В. и др. Ремоделирование кардиомиоцитов крысы после неонатального криптоспориоза. II. Деформация, избыточная полиплоидия и гиперэкспрессия NIF-1 α . Цитология. 2012;54(8):609-620.
2. Белая Н. В. Механизмы ремоделирования миокарда при артериальной гипертензии. Международный медицинский журнал. 2006;(2):15-18.
3. Бродский В.Я. Полиплоидия в миокарде компенсаторный резерв миокарда. Бюлл. эксперим. биол. мед. 1995;235:454-459.
4. Василенко И.В., Брук Б.Б., Гульков Ю.К. и др. Эпителиально-мезенхимальная и другие трансформации в норме и патологии. Патология (Украина). 2009;6(2):4-10.
5. Галишон П. Гертиг А. Эпителиально-мезенхимальная трансформация как биомаркер почечного фиброза: готовы ли мы применить теоретические знания на практике? Нефрология. 2013;(4):9-16.
6. Гаман Д.В., Кононенко Н.Н., Губина-Вакулик Г.И. и др. Особенности морфологической ультраструктуры миокарда при экспериментальной ишемии миокарда. Украинский Биофармацевтический Журнал. 2011;16(5):16-20.
7. Гасанов А.Г., Бершова Т.В. Роль изменений внеклеточного матрикса при возникновении сердечно-сосудистых заболеваний. Биомедицинская биохимия. 2009; 55(2): 155-168.
8. Ерохина И.Л., Селиванова Г.В., Власова Т.Д. и др. Цитофотометрическое, морфометрическое и электронно-микроскопическое исследование кардиомиоцитов предсердия человека при ишемической болезни сердца. Цитология. 1995;37(4):291-297.
9. Ерохина И.Л., Селиванова Г.В., Власова Т.Д., Емельянова О.И. Корреляция между уровнем полиплоидии и гипертрофии и степенью повреждения кардиомиоцитов предсердий человека при некоторых врожденных и приобретенных патологиях сердца. Цитология. 1995;39(10): 889-899.
10. Закирова А.Н., Фаткуллина Е.З., Закирова Н.Э. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии гипертрофии левого желудочка у пациенток с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(1):37-42.
11. Калинин М.Н., Соловьев В.А., Шинкоренко и др. Матриксные металлопротеиназы и их роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Биохимия. 2011;22(11):64-76.
12. Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М., Клиникова М.Г. и др. Проллиферативная активность кардиомиоцитов при хронической холестеринемии. Клеточные технологии в биологии и медицине. 2013; (4):232-23.
13. Мартынова М.Г., Антипанова Е.М., Румянцев П.П. Содержание ДНК, телец полового хроматина и ядрышек в ядрах мышечных клеток нормальных и гипертрофированных предсердий человека. Цитология. 1983;25(5):614-619.
14. Надаль-Геранд К. На пути понимания многого ... и достижению ещё большего. Новая медицина тысячелетия. 2007;(2/3):10-11.
15. Непомнящих Л.М., Лушникова Е.Л., Клиникова М.Г., Молодых О.П. Влияние препаратов с противоопухолевой активностью – доксорубинина и циклофосфана – на структурную реорганизацию миокарда крыс и численность кардиомиоцитов. Сибирский онкологический журнал. 2011;(4):30-35.
16. Непомнящих Л.М., Лушникова Е.Л., Ларионов П.М., Шурыгин М.Г. Регенерация миокарда: Проллиферативный потенциал кардиомиоцитов и индукция кардиомиогенеза при альтернативной и пластической недостаточности сердца. Вестник РАМН. 2010;(5):3-11.
17. Непомнящих Л.М., Лушникова Е.Л., Семёнов Д.Е. Регенераторно-пластическая недостаточность сердца: Морфологические основы и молекулярные механизмы. М.: Изд-во РАМН, 2003. 255 с.
18. Нечесова Т.А., Коробко И.Ю., Кузнецова Н.И. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки. Медицинские новости. 2008;(11):7-13.
19. Румянцев П.П. Кардиомиоциты в процессах репродукции, дифференцировки и регенерации. Л.: Наука, 1980. 288 с.
20. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). М.: Медицина, 1981. 312 с.

21. Труфанов К.В., Ракита Д.Р., Вулех В.М. и др. Прогностическое значение матриксной металлопротеиназы-9 для развития ремоделирования левого желудочка в госпитальном периоде острого инфаркта миокарда. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2012;(4):87-91.
22. Фатхудинов Т.Х., Большакова Г.Б., Гольдштейн Д.В., Сухих Г.Т. Механизмы терапевтической активности мультипотентных клеток при заболевании сердца. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2013; (4): 183-192.
23. Хежева Ф. М., Мазур Н. А. Сывороточные маркеры фиброза у больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2006; 46(3): 64-67.
24. Шахов В.П., Попов С.В. Стволовые клетки и кардиомиогенез в норме и патологии. Томск: STT, 2004. 170 с.
25. Шляхто Е.В., Бокерия Л.А., Рыбаков М.Г. и др. Клеточные аспекты патогенеза гипертрофической кардиомиопатии: роль полиплоидии кардиомиоцитов и активации в миокарде ядерного антигена пролиферирующей клетки. *Цитология*. 2007;49(10):817-821.
26. Acloque H., Adams M.S., Fishwick K. et al. Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease. *J. Clin. Invest.* 2009;119:1438–1449.
27. Barker D.J., Winter P.D., Osmond C. et al. Weight in infancy and death from ischemic heart disease. *Lancet*. 1989;(9):577-580.
28. Bergmann O., Bhardwaj R.D., Bernard S. et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science*. 2009; 324 (5923):98-102.
29. Brodsky V.Y., Sarkisov D.S., Arefyeva A.M. et al. Polyploidy in cardiac myocytes of normal and hypertrophic human hearts; range of values. *Virchows Arch.* 1994;424:429-435.
30. Chen X., Wilson R.M., Kubo H. et al. Adolescent feline heart contains a population of small, proliferative ventricular myocytes with immature physiological properties. *Circ. Res.* 2007;100(4):536-544.
31. Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000;35(3):569-582.
32. Cuspidi C., Ciulla M., Zanchetti A. Hypertensive myocardial fibrosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006;21(1):20-23.
33. de Simone G., Daniels S.R., Devereux R.B. et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight objectives. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992;20(5):1251-1260.

References

1. Anackaja O.V., Sidorenko N.V., Matveev I.V. i dr. Remodelirovanie kardiomiocitov krysy posle neonatal'nogo kriptosporidioza. II. Deformacija, izbytochnaja poliploidija i giperjekspressija HIF-1 α . *Citologija*. 2012;54(8):609-620.
2. Belaja N. V. Mehanizmy remodelirovanija miokarda pri arterial'noj gipertenzii. *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal*. 2006;(2):15-18.
3. Brodskij V.Ja. Poliploidija v miokarde kompensatornyj rezerv miokarda. *Bjull. jeksperim. biol. med.* 1995;235:454-459.
4. Vasilenko I.V., Bruk B.B., Gul'kov Ju.K. i dr. Jepitelial'no-mezenhimal'naja i drugie transformacii v norme i patologii. *Patologija (Ukraina)*. 2009;6(2):4-10.
5. Galishon P., Gertig A. Jepitelial'no-mezenhimal'naja transformacija kak biomarker pochechnogo fibroza: gotovy li my primenit' teoreticheskie znaniya na praktike? *Nefrologija*. 2013;(4):9-16.
6. Gaman D.V., Kononenko N.N., Gubina-Vakulik G.I. i dr. Osobennosti morfologicheskoy ul'trastruktury miokarda pri jeksperimental'noj ishemii miokarda. *Ukraïns'kij Biofarmaceutichnij Zhurnal*. 2011;16(5):16-20.
7. Gasanov A.G., Bershova T.V. Rol' izmenenij vnekletocnogo matriksa pri vznikovenii serdečno-sosudistyh zabolevanij. *Biomedicinskaja biohimija*. 2009; 55(2): 155-168.
8. Erohina I.L., Selivanova G.V., Vlasova T.D. i dr. Citofotometricheskoe, morfometricheskoe i jelektronno-mikroskopicheskoe issledovanie kardiomiocitov predserdija cheloveka pri ishemicheskoy bolezni serdca. *Citologija*. 1995;37(4):291-297.
9. Erohina I.L., Selivanova G.V., Vlasova T.D., Emel'janova O.I. Korrelyacija mezhduraznitsami poliploidii i gipertrofii i stepen'ju povrezhdenija kardiomiocitov predserdij cheloveka pri nekotoryh vrozhdennyh i priobretennyh patologijah serdca. *Citologija*. 1995;39(10): 889-899.
10. Zakirova A.N., Fatkullina E.Z., Zakirova N.Je. Rol' matriksnyh metalloproteinaz v razvitii gipertrofii levogo zheludochka u pacientok s arterial'noj gipertoniej i metabolicheskim sindromom. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii*. 2014;10(1):37-42.
11. Kalinkin M.N., Solov'ev V.A., Shinkorenko i dr. Matriksnye metalloproteinazy i ih rol' v patogeneze serdečno-sosudistyh zabolevanij. *Biohimija*. 2011;22(11):64-76.
12. Lushnikova E.L., Nepomnjashhih L.M., Klinnikova M.G. i dr. Proliferativnaja aktivnost' kardiomiocitov pri hronicheskoy holesterinemii. *Kletocnyje tehnologii v biologii i medicene*. 2013; (4):232-23.
13. Martynova M.G., Antipanova E.M., Rumjancev P.P. Soderzhanie DNK, telec polovogo hromatina i jadrjshch v jadrach myshechnykh kletok normal'nyh i gipertrofirovannyh predserdijah cheloveka. *Citologija*. 1983;25(5):614-619.
14. Nadal'-Gerand K. Na puti ponimaniya mnogogo ... i dostizheniju eshho bol'shego. *Novaja medicina tysjacheletija*. 2007;(2/3):10-11.
15. Nepomnjashhih L.M., Lushnikova E.L., Klinnikova M.G., Molodyh O.P. Vlijanie preparatov s protivopuholevoj aktivnost'ju – doksorubicina i ciklofosfana – na strukturnuju reorganizaciju miokarda krysa i chislennost' kardiomiocitov. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2011;(4):30-35.
16. Nepomnjashhih L.M., Lushnikova E.L., Larionov P.M., Shurygin M.G. Regeneracija miokarda: Proliferativnyj potencial kardiomiocitov i indukcija kardiomiogeneza pri al'ternativnoj i plasticheskoj nedostatochnosti serdca. *Vestnik RAMN*. 2010;(5):3-11.
17. Nepomnjashhih L.M., Lushnikova E.L., Semjonov D.E. Regeneratorno-plasticheskaja nedostatochnost' serdca: Morfologicheskije osnovy i molekularnyje mehanizmy. M.: Izd-vo RAMN, 2003. 255 s.
18. Nechesova T.A., Korobko I.Ju., Kuznecova N.I. Remodelirovanie levogo zheludochka: patogeneza i metody ocenki. *Medicinskie novosti*. 2008;(11):7-13.
19. Rumjancev P.P. Kardiomiocit v processah reprodukcii, differencirovki i regeneracii. L.: Nauka, 1980. 288 s.
20. Serov V.V., Shehter A.B. Soedinitel'naja tkan' (funkcional'naja morfologija i obshhaja patologija). M.: Medicina, 1981. 312 s.
21. Труфанов К.В., Ракита Д.Р., Вулех В.М. и др. Прогностическое значение матриксной металлопротеиназы-9 для развития ремоделирования левого желудочка в госпитальном периоде острого инфаркта миокарда. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2012;(4):87-91.
22. Фатхудинов Т.Х., Большакова Г.Б., Гольдштейн Д.В., Сухих Г.Т. Механизмы терапевтической активности мультипотентных клеток при заболевании сердца. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2013; (4): 183-192.
23. Хежева Ф. М., Мазур Н. А. Сывороточные маркеры фиброза у больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2006; 46(3): 64-67.
24. Шахов В.П., Попов С.В. Стволовые клетки и кардиомиогенез в норме и патологии. Томск: STT, 2004. 170 с.
25. Шляхто Е.В., Бокерия Л.А., Рыбаков М.Г. и др. Клеточные аспекты патогенеза гипертрофической кардиомиопатии: роль полиплоидии кардиомиоцитов и активации в миокарде ядерного антигена пролиферирующей клетки. *Цитология*. 2007;49(10):817-821.
26. Acloque H., Adams M.S., Fishwick K. et al. Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease. *J. Clin. Invest.* 2009;119:1438–1449.
27. Barker D.J., Winter P.D., Osmond C. et al. Weight in infancy and death from ischemic heart disease. *Lancet*. 1989;(9):577-580.
28. Bergmann O., Bhardwaj R.D., Bernard S. et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science*. 2009; 324 (5923):98-102.

29. Brodsky V.Y., Sarkisov D.S., Arefyeva A.M. et al. Polyploidy in cardiac myocytes of normal and hypertrophic human hearts; range of values. *Virchows Arch.* 1994;424:429-435.

30. Chen X., Wilson R.M., Kubo H. et al. Adolescent feline heart contains a population of small, proliferative ventricular myocytes with immature physiological properties. *Circ. Res.* 2007;100(4):536-544.

31. Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000;35(3):569-582.

32. Cuspidi C., Ciulla M., Zanchetti A. Hypertensive myocardial fibrosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006;21(1):20-23.

33. de Simone G., Daniels S.R., Devereux R.B. et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight objectives. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992;20(5):1251-1260.

Ракитский В.Н.¹, Юдина Т.В.², Федорова Н.Е.³

¹Академик РАН, доктор медицинских наук; ²доктор биологических наук, профессор; ³доктор биологических наук,

Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана

ЗНАЧИМОСТЬ АЛГОРИТМА ХИМИКО-АНАЛИТИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ПЕСТИЦИДОВ В БЕЗВРЕДНОСТИ ОБЪЕКТОВ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ

Аннотация

В статье представлены основные направления химико-аналитического мониторинга для обеспечения населения страны безопасной сельскохозяйственной продукцией.

Ключевые слова: Пестициды, безопасность обращения, аналитический контроль

Rakitskiy V.N.¹, Yudina, T.V.², Fedorova N.E.³

¹Academician of Russian Academy of Sciences, MD; ²PhD in biology, professor; ³PhD in biology

Federal scientific center of Hygiene named after Erisman F.F.

SIGNIFICANCE OF ALGORITHM CHEMICAL AND ANALYTICAL CONTROL OF PESTICIDES FOR SAFETY ENVIRONMENTAL OBJECTS

Abstract

The article presents the main direction of chemical and analytical monitoring to ensure that the population safe agricultural products.

Keywords: pesticides, safety of agricultural products, analytical control.

Концепция долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 г. [3] по сохранению здоровья населения и усилению профилактики заболеваний включает направление по обеспечению мониторинга и современного уровня контроля (надзора) за соответствием продукции, предназначенной для человека, а также факторов среды обитания требованиям законодательства Российской Федерации; организации и развитию медико-профилактической помощи путем внедрения современных технологий.

В соответствии с Доктриной продовольственной безопасности Российской Федерации (2010г.) [2] стратегической целью продовольственной безопасности является обеспечение населения страны безопасной сельскохозяйственной продукцией, рыбной и иной продукцией из водных биоресурсов и продовольствием, своевременное прогнозирование, выявление и предотвращение внутренних и внешних угроз продовольственной безопасности, контроль соответствия требованиям законодательства Российской Федерации в области сельского хозяйства, в том числе импортированных продуктов, на всех стадиях их производства, хранения, транспортировки, переработки и реализации продукции.

При разработке перспективных научных направлений важным постулатом является то, что вредное действие химических веществ не должно реализовываться ни при прямом воздействии на человека, ни при опосредованном – через экологические системы или возможный экономический ущерб.

Реализация приоритетных задач обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения базируется на подходах по минимизации риска воздействия комплексной химической нагрузки на население, особенно в условиях необходимости увеличения объемов производства сельскохозяйственной продукции, внедрения передовых технологий борьбы с сорными растениями, вредителями различной природы, болезнями.

Применение химических средств защиты растений (пестицидов) строго регламентировано через систему государственной регистрации, которая предусматривает разработку регламентов применения пестицидов. Эти мероприятия включают мониторинг остаточных количеств пестицидов и опасных метаболитов в растениеводческой продукции, что позволяет накапливать обширные данные по загрязненности продуктов, проводить их анализ с целью разработки эффективных управленческих решений.

Для осуществления таких программ необходимы высокочувствительные методы анализа остаточных количеств пестицидов, позволяющие детектировать и количественно оценивать уровни остаточных концентраций ниже официально установленных по требованиям безопасности, что определяется и методологией оценки риска для населения [7, 12].

Созданный алгоритм химико-гигиенического мониторинга пестицидов включает:

- определение приоритетных пестицидов-загрязнителей на основании объемов и интенсивности применения, токсикологических характеристик, территориальной нагрузки;
- выбор сред, объектов, а также технологий аналитического контроля действующих веществ и их возможных метаболитов с учетом данных сопроводительной документации на продукцию (информация изготовителя (поставщика) об использовании конкретных пестицидов при производстве и хранении, дате последней обработки);
- расширение номенклатуры объектов контроля (продукты переработки продукции, смывы с кожных покровов работающих), перечня определяемых вспомогательных химических веществ (антидоты, адъюванты);
- внедрении чувствительных и селективных методов, отвечающих требованиям ГОСТ Р ИСО 5725-(1-6)-2002 [5], ГОСТ 8.563-2009 [4];
- освоение современных информационных и аналитических систем, формирование банков данных, программных продуктов;
- автоматизация процессов получения, обработки, анализа информации по результатам исследований;
- реализация мер по обеспечению контроля качества и достоверности результатов лабораторного контроля пестицидов (межлабораторные сравнительные испытания, критериальные показатели Z-индекса).

Поскольку в отечественном сельском хозяйстве разрешено применение более 800 пестицидов, а также с учетом того, что основным направлением производства препаратов, обусловленным требованиями снижения пестицидной нагрузки с целью сохранения здоровья населения, с одновременным повышением эффективности формуляций, является создание препаративных форм на основе 2-х и более действующих веществ, задачи современного лабораторного контроля переходят в плоскость развития рациональных подходов к многократному определению аналитов в одной насыщенной матрице.

В рамках отраслевой программы «Гигиеническое обоснование минимизации рисков для здоровья населения России (2011-2015 гг.)» создан методический документ (МУК 4.1.3085-13) по установлению уровней остаточных количеств 19-ти действующих веществ – гербицидов 11-ти химических классов (сульфонилмочевины, арилоксикарбоновые, пиридинкарбоновые, бензойные